

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application:

2001年 8月 7日

出 願 番 号
Application Number:

特願2001-238884

[ST.10/C]:

[JP2001-238884]

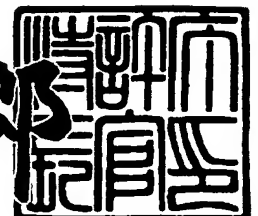
出 願 人
Applicant(s):

三菱化学株式会社

2002年 9月10日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2002-3070136

【書類名】 特許願

【整理番号】 J07351

【提出日】 平成13年 8月 7日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 33/543 595
G01N 21/47

【発明の名称】 表面プラズモン共鳴センサチップ、並びにそれを用いた
試料の分析方法及び分析装置

【請求項の数】 18

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 番地 三菱化学
株式会社内

 【氏名】 宗林 孝明

【特許出願人】

 【識別番号】 000005968

 【氏名又は名称】 三菱化学株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100092978

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 真田 有

 【電話番号】 0422-21-4222

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 007696

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

 【包括委任状番号】 9802014

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 表面プラズモン共鳴センサチップ、並びにそれを用いた試料の分析方法及び分析装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 光の照射によりエバネッセント波を生じさせる回折格子が形成された回折格子面と、上記回折格子面に沿って設けられ光の照射により表面に表面プラズモン波を誘起しうる金属層とを備えた表面プラズモン共鳴センサチップにおいて、

上記回折格子面が複数設けられ、各回折格子面は平面形状を有し、基準平面に垂直な特定平面に対して垂直で且つ上記基準平面に対してそれぞれ所定の傾斜角度をなして配置されるとともに、それぞれ上記特定平面に垂直な溝方向で上記回折格子が形成されている

ことを特徴とする、表面プラズモン共鳴センサチップ。

【請求項 2】 上記回折格子面が上記特定平面に平行な方向に複数配置され、各回折格子面は上記特定平面に平行な一方向から見たときの上記基準平面に対する傾斜角度が次第に小さくなるように順に配置されている

ことを特徴とする、請求項 1 記載の表面プラズモン共鳴センサチップ。

【請求項 3】 上記回折格子面が集約して配置される領域が複数設けられ、各領域には異なる傾斜角度の回折格子面が複数配置されている

ことを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の表面プラズモン共鳴センサチップ。

【請求項 4】 上記各回折格子面は試料と接するセンサ面に沿って設けられ、上記センサ面に試料中の検出種と特異的に結合する結合物質が固定化されている

ことを特徴とする、請求項 1 ～ 3 の何れかの項に記載の表面プラズモン共鳴センサチップ。

【請求項 5】 上記各回折格子面は試料と接するセンサ面に沿って設けられ、上記センサ面に試料中の検出種と特異的に結合する結合物質が上記各領域に対応して複数種固定化されている

ことを特徴とする、請求項 3 記載の表面プラズモン共鳴センサチップ。

【請求項 6】 請求項 4 又は 5 記載の表面プラズモン共鳴センサチップを用いて試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う方法であって、

上記センサ面に試料を接触させて、上記特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射するステップと、

上記各回折格子面からの反射光を受光し、受光した上記各回折格子面からの反射光の強度と上記各回折格子面の上記基準平面に対する傾斜角度とに基づき上記エバネッセント波と上記表面プラズモン波との共鳴現象が生じる共鳴角度を算出するステップと、

算出された共鳴角度に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行うステップとを備えたことを特徴とする、分析方法。

【請求項 7】 請求項 4 又は 5 記載の表面プラズモン共鳴センサチップを用いて試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う方法であって、

上記センサ面に試料を接触させて、上記特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射するステップと、

上記各回折格子面からの反射光を受光し、受光した上記各回折格子面からの反射光の強度の変化量を測定するステップと、

測定した変化量が所定の測定許容範囲内にある回折格子面を選定し、上記選定した回折格子面からの反射光強度の変化量に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行うステップとを備えたことを特徴とする、分析方法。

【請求項 8】 請求項 4 又は 5 記載の表面プラズモン共鳴センサチップを用いて試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う分析装置であって、

上記センサ面に上記試料を接触させた状態で上記表面プラズモン共鳴センサチップを保持する保持手段と、

上記表面プラズモン共鳴センサチップが上記保持手段により保持された状態において、上記センサ面に向けて上記特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射する光照射手段と、

上記各回折格子面からの反射光を受光する受光手段と、

上記受光手段により受光した上記各回折格子面からの反射光の強度と上記各回折格子面の上記基準平面に対する傾斜角度とに基づき上記エバネッセント波と上記表面プラズモン波との共鳴現象が生じる共鳴角度を算出する算出手段と、

上記算出手段により算出された共鳴角度に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う分析手段とを備えたことを特徴とする、分析装置。

【請求項 9】 請求項 4 又は 5 記載の表面プラズモン共鳴センサチップを用いて試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う分析装置であって、

上記センサ面に上記試料を接触させた状態で上記表面プラズモン共鳴センサチップを保持する保持手段と、

上記表面プラズモン共鳴センサチップが上記保持手段により保持された状態において、上記センサ面に向けて上記特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射する光照射手段と、

各回折格子面からの反射光を受光する受光手段と、

上記受光手段により受光した上記各回折格子面からの反射光の強度の変化量を測定する測定手段と、

上記測定手段により測定した反射光強度の変化量が所定の測定許容範囲内にある回折格子面を選定し、上記選定した回折格子面からの反射光強度の変化量に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う分析手段とを備えたことを特徴とする、分析装置。

【請求項 10】 光の照射によりエバネッセント波を生じさせる回折格子が形成された回折格子面と、上記回折格子面に沿って設けられ光の照射により表面に表面プラズモン波を誘起しうる金属層とを備えた表面プラズモン共鳴センサチップにおいて、

上記回折格子面は曲面形状を有し、基準平面に垂直な特定平面に対し垂直に配置されるとともに、上記特定平面に垂直な溝方向で上記回折格子が形成されている

ことを特徴とする、表面プラズモン共鳴センサチップ。

【請求項 11】 上記回折格子面は、光が照射される側に向けて凸の曲面形

状を有している

ことを特徴とする、請求項 1 0 記載の表面プラズモン共鳴センサチップ。

【請求項 1 2】 上記回折格子面が複数設けられている

ことを特徴とする、請求項 1 0 記載の表面プラズモン共鳴センサチップ。

【請求項 1 3】 上記回折格子面は試料と接するセンサ面に沿って設けられ、上記センサ面に試料中の検出種と特異的に結合する結合物質が固定化されている

ことを特徴とする、請求項 1 0 ～ 1 2 の何れかの項に記載の表面プラズモン共鳴センサチップ。

【請求項 1 4】 上記各回折格子面は試料と接するセンサ面に沿って設けられ、上記センサ面に試料中の検出種と特異的に結合する結合物質が上記各回折格子面に対応して複数種固定化されている

ことを特徴とする、請求項 1 2 記載の表面プラズモン共鳴センサチップ。

【請求項 1 5】 請求項 1 3 又は 1 4 記載の表面プラズモン共鳴センサチップを用いて試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う方法であって、

上記センサ面に試料を接触させて、上記特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射するステップと、

上記回折格子面からの反射光を受光し、受光した反射光の上記回折格子面の各位置での強度と上記各位置における接平面の上記基準平面に対する傾斜角度とに基づき上記エバネッセント波と上記表面プラズモン波との共鳴現象が生じる共鳴角度を算出するステップと、

算出された共鳴角度に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行うステップとを備えた

ことを特徴とする、分析方法。

【請求項 1 6】 請求項 1 3 又は 1 4 記載の表面プラズモン共鳴センサチップを用いて試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う方法であって、

上記センサ面に試料を接触させて、上記特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射するステップと、

上記回折格子面からの反射光を受光し、受光した反射光の上記回折格子面の各

位置での強度の変化量を測定するステップと、

測定した変化量が所定の測定許容範囲内にある上記回折格子面上の位置を選定し、上記選定した位置からの反射光強度の変化量に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行うステップとを備えたことを特徴とする、分析方法。

【請求項 1 7】 請求項 1 3 又は 1 4 記載の表面プラズモン共鳴センサチップを用いて試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う分析装置であって、

上記センサ面に上記試料を接触させた状態で上記表面プラズモン共鳴センサチップを保持する保持手段と、

上記表面プラズモン共鳴センサチップが上記保持手段により保持された状態において、上記センサ面に向けて上記特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射する光照射手段と、

上記回折格子面からの反射光を受光する受光手段と、

上記受光手段により受光した反射光の上記回折格子面の各位置での強度と上記各位置における接平面の上記基準平面に対する傾斜角度とに基づき上記エバネッセント波と上記表面プラズモン波との共鳴現象が生じる共鳴角度を算出する算出手段と、

上記算出手段により算出された共鳴角度に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う分析手段とを備えたことを特徴とする、分析装置。

【請求項 1 8】 請求項 1 3 又は 1 4 記載の表面プラズモン共鳴センサチップを用いて試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う分析装置であって、

上記センサ面に上記試料を接触させた状態で上記表面プラズモン共鳴センサチップを保持する保持手段と、

上記表面プラズモン共鳴センサチップが上記保持手段により保持された状態において、上記センサ面に向けて上記特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射する光照射手段と、

上記回折格子面からの反射光を受光する受光手段と、

上記受光手段により受光した反射光の上記回折格子面の各位置での強度の変化

量を測定する測定手段と、

測定した変化量が所定の測定許容範囲内にある上記回折格子面上の位置を選定し、上記選定した位置からの反射光強度の変化量に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う分析手段とを備えたことを特徴とする、分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、回折格子型の表面プラズモン共鳴センサチップの構造に関し、特に、小型臨床機器やHPLC用検出器に用いて好適のセンサチップの構造に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、生化学や医療検査等の分野においては、化学種、生化学種又は生物種等の検出種を含む試料流体の定量的及び／又は定性的な分析方法として、表面プラズモン共鳴（SPR）を利用した分析方法が知られている。表面プラズモン共鳴は、金属層に光が入射した場合に金属表面に誘起される表面プラズモン波が入射光により生成されたエバネッセント波に共鳴して励起される現象である。表面プラズモン共鳴は入射光の波長及び角度に依存しており、表面プラズモン共鳴が励起されたときには、特定の入射角又は特定の波長を有する光成分の光エネルギーが表面プラズモン波へ移行することにより、対応する入射角又は波長を有する反射光が大きく減少するという特徴がある。

【0003】

表面プラズモン共鳴を起こすためには、特定の表面プラズモン波を有する金属と、表面プラズモン波と共鳴するエバネッセント波を誘起する光学構造とが必要となる。エバネッセント波を誘起する光学構造としては現在二つの構造が知られている。一つはプリズムの全反射を利用した光学構造であり、もう一つは回折格子を利用した光学構造である。上記の金属にこれらの光学構造を組み合わせた素子は一般に表面プラズモン共鳴センサチップ（以下、センサチップ）と呼ばれて

いる。

【 0 0 0 4 】

通常、センサチップは基体に金属層を積層した構造を有し、金属層上には、特定の検出種と相互作用して特異的に結合しうる結合物質(リガンド、分子認識素子)が塗布されて固定化される。この結合物質が固定化された金属層の表面に試料を接触させることにより、結合物質に試料中の検出種が捕捉される。表面プラズモン共鳴は金属層の表面における媒質の屈折率にも依存しており、媒質の屈折率が変化すれば波長一定の場合には共鳴角が変化し、また、入射角度一定の場合には共鳴波長が変化する。したがって、反射光の強度に基づき共鳴角或いは共鳴波長を調べることで金属層の表面における媒質の屈折率を分析することができる。この場合、金属層の表面の媒質の屈折率の変化は、結合物質に捕捉される検出種の物質質量、すなわち試料中の検出種の濃度の変化に対応していることから、表面プラズモン共鳴が起きる共鳴角或いは共鳴波長を調べることで、試料中の検出種の濃度等を分析することができる。

【 0 0 0 5 】

このようなセンサチップのうち、プリズム型のセンサチップは、一般にセンサチップ本体(透明基体上に金属層が積層されたもの)とプリズムとから構成されている。センサチップは基本的には使い捨てであるが、プリズムは高価であるためセンサチップ本体だけでなくプリズムまでも使い捨てにすると測定コストが非常に高くなってしまう。このため、この型のセンサチップでは、一般にセンサチップ本体とプリズムとが別で、使用時にプリズムをセンサチップ本体に密着させてプリズムに光を入射し、反射光を検出し測定するようになっている。

【 0 0 0 6 】

一方、回折格子型のセンサチップは、表面に凹凸形状(グレーティング)を有する透明基体上に金属層を積層された構造となっている。凹凸形状上に金属層が積層されることで、金属層の表面にも凹凸形状が現れ、この金属層の表面の凹凸形状が回折格子として機能する。この型のセンサチップは、プリズム型のような高価なプリズムを使用しないため安価であり、使い捨てが可能である。また、プリズム型のようにプリズムとセンサチップ本体を密着させる作業が不要なため、

密着度合いのばらつきといった不具合もなく測定値の再現性が良いという利点もある。

【 0 0 0 7 】

また、プリズム型のセンサチップではプリズムを入射光及び反射光の経路とするという構造上、ビームの径やビームを照射できる領域に制約があるが、回折格子型のセンサチップにはこのような制約はなく、大径のビームを使用することができ、また任意の位置にビームを照射することができる。したがって、回折格子型のセンサチップはプリズム型に比較して一度に大面積を検査することができ、また、センサチップ上の任意の位置について検査することができるという利点がある。このような利点から、今日、回折格子型のセンサチップに対する期待が高まっている。

【 0 0 0 8 】

回折格子型のセンサチップを用いた試料の分析方法としては、入射角度一定の条件で共鳴波長を検出する分析方法と、入射波長一定の条件で共鳴角度を検出する分析方法とが一般的である。このうち、前者の方法では、入射角度の設定によっては共鳴波長が測定器の測定レンジ外になってしまう場合があり、その場合には光学系を再調整する必要が生じる。これに対して後者の方法では、予め測定レンジ内に入るような入射波長を選択することができるので、前者の方法のような問題はない。

【 0 0 0 9 】

入射波長一定の条件で共鳴角度を検出する方法には、一般に次の4つの方法が知られている。第1の方法は、入射光の入射角度を変化させながら（これを角度スキャンという）、反射光を検出する検出器の検出角度も同期して変化させていき、共鳴角を検出する方法である。第2の方法は、第1の方法と同様に入射光の角度スキャンを行いながら、角度固定式の検出器（CCD等のアレー型検出器）を用いて反射光を検出し、共鳴角を検出する方法である。

【 0 0 1 0 】

第3の方法は、入射光として楔形の光を照射し、検出器の検出角度を反射光の反射角度範囲内で変化させ、共鳴角を検出する方法である。そして、第4の方法

は、第3の方法と同様に入射光として楔形の光を照射し、その反射光を角度固定式の検出器を用いて検出し、共鳴角を検出する方法である。

さらに、上記の方法に加え、入射角度、入射波長ともに一定の条件で行う分析方法も知られている。この方法（第5の方法）は、入射角度或いは入射波長に対する反射光の強度分布は、結合物質に捕捉された検出種の量、すなわち試料中の検出種の濃度に応じて変化することから、入射角度、入射波長一定の条件で反射光の強度を計測し、その条件における強度の変化量（試料に接していない状態からの変化量）に基づき濃度等を分析するようにしたものである。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記の各分析方法には、それぞれ次のような課題がある。まず、第1、第2の方法では、入射光の角度スキャンを行うために光源の光軸角度を変化させるための駆動機構が必要となり、コストアップを招いてしまう。また、駆動機構を必要とするために装置が大型化してしまい、ホームユースやPOC（ポイントオブケア）等の用途には適用しにくい。また、 $m d e g r e e$ 単位での角度制御が必要となるため、十分な精度を得るのが難しいという課題もある。さらに、角度スキャンに時間がかかるため、非常に速い反応には追従することができず、リアルタイム測定には不向きである。

【0012】

また、第3、第4の方法では、入射光の角度スキャンの必要はないものの、様々な角度からセンサチップ表面の測定点に光が入射するように、入射光の楔形の頂点を測定点にあてるようにする必要があるため、大面積の測定や一度に複数の測定点を同時に測定する多点同時測定には不向きである。このため、プロテインチップやDNAチップ等の集積化には対応することはできず、上述した回折格子型のセンサチップの利点を十分に生かすことができない。

【0013】

さらに、第5の方法では、第3、第4の方法と同様に入射光の角度スキャンの必要はなく、駆動機構を必要としない精度の高い分析が可能であるものの、表面プラズモン波のスペクトルの形状の特性から測定レンジ（測定許容範囲）が狭く

、あまり広い濃度域に対しては有効ではない。このため、測定レンジを超えてしまった場合には、再度入射角度を再調整して反射光の強度変化を計測せねばならないという課題がある。

【 0 0 1 4 】

本発明は、このような課題に鑑み創案されたもので、その第 1 の目的は、簡単な光学系の構成によりリアルタイム測定と大面積の同時測定とを同時に実現可能にした表面プラズモン共鳴センサチップと、それを用いた試料の分析方法及び分析装置を提供することにある。

また、その第 2 の目的は、反射光の強度の変化量に基づき分析を行う場合において、測定レンジの拡大により広い濃度域の試料にも対応できるようにした表面プラズモン共鳴センサチップと、それを用いた試料の分析方法及び分析装置を提供することにある。

【 0 0 1 5 】

【課題を解決するための手段】

上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、発明者は、光の照射によりエバネッセント波を生じさせる回折格子が形成された回折格子面と、回折格子面に沿って設けられ光の照射により表面に表面プラズモン波を誘起しうる金属層とを備えた回折格子型の表面プラズモン共鳴センサチップにおいて、その回折格子面に光の照射方向に対して角度の分布を持たせることにより、上記の第 1、第 2 の目的をとともに達成できることを見出し、本発明を完成した。

【 0 0 1 6 】

まず、本発明の第 1 の表面プラズモン共鳴センサチップ（第 1 のセンサチップ）は、平面形状を有する回折格子面を複数備え、各回折格子面を基準平面に垂直な特定平面に対して垂直で且つ上記基準平面に対してそれぞれ所定の傾斜角度をなして配置するとともに、それぞれ上記特定平面に垂直な溝方向で回折格子を形成したことを特徴としている。

【 0 0 1 7 】

このような構成により、上記特定平面に平行に一定の方向から光（平行光）を照射したときには、各回折格子面の基準平面に対する傾斜角度に応じて各回折格

子面への照射光の入射角度に分布が生じ、各回折格子面から得られる反射光の強度にも分布が生じる。したがって、各回折格子面から得られる反射光の強度と各回折格子面への実質的な入射角度とに基づき、共鳴角度をリアルタイムで算出することが可能になる。つまり、上記のような構成のセンサチップを用いることにより、角度スキャンや楔形の光の照射によることなく、同時に複数の角度から光を照射する場合と同様の効果が得られる。

【 0 0 1 8 】

なお、回折格子面が特定平面に平行な方向に複数配置される場合には、特定平面に平行な一方向から見たときの基準平面に対する傾斜角度が次第に小さくなるように各回折格子面を順に配置するのが好ましい。これにより、各回折格子面からの反射光が交錯することがなく、各回折格子面からの反射光の強度の分析が容易になる。

【 0 0 1 9 】

また、回折格子面が集約して配置される領域を複数設け、各領域には異なる傾斜角度の回折格子面を複数配置するのも好ましい。この場合は、特定平面に平行に一定の方向から光を照射するだけで各領域における共鳴角度を同時に検出することができるので、各領域に対応して結合物質を固定化することによって多点同時測定を容易に行うことができる。

【 0 0 2 0 】

上記の第 1 のセンサチップにおいて、各回折格子面は試料と接するセンサ面に沿って設けられている。そして、第 1 のセンサチップを試料の定量的及び／又は定性的な分析に用いる場合には、センサ面に試料中の検出種（化学種、生化学種又は生物種等）と特異的に結合する結合物質（抗原抗体反応、相補的 DNA 結合、リセプター／リガンド相互作用、酵素／基質相互作用等の相互作用によって検出種を捕捉できる物質）を固定化したものを用いる。特に、多点同時測定用のセンサチップの場合には、各領域に対応して結合物質を複数種固定化したものを用いることによって、同時に複数種の検出種について分析が可能になる。

【 0 0 2 1 】

第 1 のセンサチップを用いて行う試料の分析方法には、次の 2 つの方法がある

。一つは共鳴角度を算出して共鳴角度に基づき試料の分析を行う分析方法であり、この分析方法では、センサ面に試料を接触させて特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射するステップ、各回折格子面からの反射光を受光し、受光した各回折格子面からの反射光の強度と各回折格子面の基準平面に対する傾斜角度とに基づき共鳴角度を算出するステップ、算出された共鳴角度に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行うステップを実行する。

【 0 0 2 2 】

この場合、角度スキャンによることなく瞬時に共鳴角度を算出できるので、リアルタイム測定が可能になるとともに、楔形の光の照射によることなく共鳴角度を算出できるので、一度に大面積を測定することも可能になる。したがって、回折格子面が集約配置された領域が複数設けられた多点同時測定用のセンサチップを用いた場合には、多点同時測定をリアルタイムに行うこともできる。また、光源の光軸は一定でよく且つ平行光でよいので光学系も簡単にすることができる。なお、これらの各ステップは記載順に実行してもよく、同時に実行してもよい。特に、各ステップを同時に実行する場合には、試料中の検出種が結合物質に結合していく様子をリアルタイムでモニタすることができる。

【 0 0 2 3 】

この分析方法は、次のような構成を有する分析装置を用いることにより実施することができる。すなわち、この分析装置は、上記の第1のセンサチップをそのセンサ面に試料を接触させた状態で保持手段により保持し、保持手段により保持された状態のセンサチップのセンサ面に向けて特定平面に平行に一定の入射角度で光照射手段により光を照射し、各回折格子面からの反射光を受光手段により受光するような装置構成を有している。そして、さらにこの分析装置は、受光手段により受光した反射光から試料を分析するための手段として、算出手段と分析手段とを備えている。算出手段は、各回折格子面からの反射光の強度と各回折格子面の基準平面に対する傾斜角度とに基づき共鳴角度を算出する手段であり、分析手段は、算出手段により算出された共鳴角度に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う手段である。

【 0 0 2 4 】

また、もう一つの方法は、反射光の強度の変化量を測定して強度変化量に基づき試料の分析を行う分析方法であり、この分析方法では、センサ面に試料を接触させて特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射するステップ、各回折格子面からの反射光を受光し、受光した各回折格子面からの反射光の強度の変化量を測定するステップ、測定した変化量が所定の測定許容範囲（測定レンジ）内にある回折格子面を選定し、選定した回折格子面からの反射光強度の変化量に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行うステップを実行する。

これにより、試料の濃度域が広い場合でも測定値が測定レンジ内に入るように光学系を再調整する必要がなく、実質的に測定レンジを拡大することが可能になる。なお、この場合も各ステップは記載順に実行してもよく、同時に実行してもよい。

【 0 0 2 5 】

この分析方法は、次のような構成を有する分析装置を用いることにより実施することができる。すなわち、この分析装置は、上記の第 1 のセンサチップをそのセンサ面に試料を接触させた状態で保持手段により保持し、保持手段により保持された状態のセンサチップのセンサ面に向けて特定平面に平行に一定の入射角度で光照射手段により光を照射し、各回折格子面からの反射光を受光手段により受光するような装置構成を有している。そして、さらにこの分析装置は、受光手段により受光した反射光から試料を分析するための手段として、測定手段と分析手段とを備えている。測定手段は、各回折格子面からの反射光の強度の変化量を測定する手段であり、分析手段は、測定した反射光強度の変化量が所定の測定許容範囲内にある回折格子面を選定し、選定した回折格子面からの反射光強度の変化量に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う手段である。

【 0 0 2 6 】

また、本発明の第 2 の表面プラズモン共鳴センサチップ（第 2 のセンサチップ）は、曲面形状を有する回折格子面を備え、この回折格子面を基準平面に垂直な特定平面に対して垂直に配置するとともに、上記特定平面に垂直な溝方向で回折格子を形成したことを特徴としている。

このような構成により、上記特定平面に平行に一定の方向から光（平行光）を

照射したときには、照射光の照射位置における接平面の基準平面に対する傾斜角度に応じて、回折格子面への照射光の入射角度に分布が生じ、回折格子面の各位置から得られる反射光の強度にも分布が生じる。したがって、回折格子面の各位置から得られる反射光の強度とその位置における実質的な入射角度とに基づき、共鳴角度をリアルタイムで算出することが可能になる。つまり、上記のような構成のセンサチップを用いることにより、角度スキャンや楔形の光の照射によることなく、所定の広がり角（或いは狭まり角）を有する光を照射する場合と同様の効果が得られる。

【 0 0 2 7 】

好ましくは、回折格子面の形状は、光が照射される側に向けて凸の曲面形状とする。これにより、回折格子面の各位置からの反射光が交錯することがなく、回折格子面の各位置からの反射光の強度の分析が容易になる。

また、上記の回折格子面を複数設けるのも好ましい。この場合は、特定平面に平行に一定の方向から光を照射するだけで複数の回折格子面における共鳴角度を同時に検出することができるので、各回折格子面に対応して結合物質を固定化することによって多点同時測定を容易に行うことができる。

【 0 0 2 8 】

上記の第2のセンサチップにおいて、回折格子面は試料と接するセンサ面に沿って設けられている。そして、第2のセンサチップを試料の定量的及び／又は定性的な分析に用いる場合には、センサ面に試料中の検出種と特異的に結合する結合物質を固定化したものを用いる。特に、多点同時測定用のセンサチップの場合には、各回折格子面に対応して結合物質を複数種固定化したものを用いることによって、同時に複数種の検出種について分析が可能になる。

【 0 0 2 9 】

第2のセンサチップを用いて行う試料の分析方法には、次の2つの方法がある。一つは共鳴角度を算出して共鳴角度に基づき試料の分析を行う分析方法であり、この分析方法では、センサ面に試料を接触させて特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射するステップ、回折格子面からの反射光を受光し、受光した反射光の回折格子面の各位置での強度と各位置における接平面の基準平面に対する傾

斜角度とに基づき共鳴角度を算出するステップ、算出された共鳴角度に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行うステップを実行する。

【 0 0 3 0 】

この場合、角度スキャンによることなく瞬時に共鳴角度を算出することができるので、リアルタイム測定が可能になるとともに、楔形の光の照射によることなく共鳴角度を算出することができるので、一度に大面積を測定することも可能になる。したがって、回折格子面が複数設けられた多点同時測定用のセンサチップを用いた場合には、多点同時測定をリアルタイムに行うこともできる。また、光源の光軸は一定でよく且つ平行光でよいので光学系も簡単にすることができる。なお、この場合も各ステップは記載順に実行してもよく、同時に実行してもよい。

【 0 0 3 1 】

この分析方法は、次のような構成を有する分析装置を用いることにより実施することができる。すなわち、この分析装置は、上記の第2のセンサチップをそのセンサ面に試料を接触させた状態で保持手段により保持し、保持手段により保持された状態のセンサチップのセンサ面に向けて特定平面に平行に一定の入射角度で光照射手段により光を照射し、回折格子面からの反射光を受光手段により受光するような装置構成を有している。そして、さらにこの分析装置は、受光手段により受光した反射光から試料を分析するための手段として、算出手段と分析手段とを備えている。算出手段は、反射光の回折格子面の各位置での強度と上記各位置における接平面の基準平面に対する傾斜角度とに基づき共鳴角度を算出する手段であり、分析手段は、算出手段により算出された共鳴角度に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う手段である。

【 0 0 3 2 】

また、もう一つの方法は、反射光の強度の変化量を測定して強度変化量に基づき試料の分析を行う分析方法であり、この分析方法では、センサ面に試料を接触させて特定平面に平行に一定の入射角度で光を照射するステップ、回折格子面からの反射光を受光し、受光した反射光の回折格子面の各位置での強度の変化量を測定するステップ、測定した変化量が所定の測定許容範囲（測定レンジ）内にあ

る回折格子面上の位置を選定し、選定した位置からの反射光強度の変化量に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行うステップを実行する。

これにより、試料の濃度域が広い場合でも測定値が測定レンジ内に入るように光学系を再調整する必要がなく、実質的に測定レンジを拡大することが可能になる。なお、この場合も各ステップは記載順に実行してもよく、同時に実行してもよい。

【 0 0 3 3 】

この分析方法は、次のような構成を有する分析装置を用いることにより実施することができる。すなわち、この分析装置は、上記の第 2 のセンサチップをそのセンサ面に試料を接触させた状態で保持手段により保持し、保持手段により保持された状態のセンサチップのセンサ面に向けて特定平面に平行に一定の入射角度で光照射手段により光を照射し、回折格子面からの反射光を受光手段により受光するような装置構成を有している。そして、さらにこの分析装置は、受光手段により受光した反射光から試料を分析するための手段として、測定手段と分析手段とを備えている。測定手段は、反射光の回折格子面の各位置での強度の変化量を測定する手段であり、分析手段は、測定した反射光強度の変化量が所定の測定許容範囲内にある回折格子面上の位置を選定し、選定した位置からの反射光強度の変化量に基づき試料の定量的及び／又は定性的な分析を行う手段である。

【 0 0 3 4 】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照しながら本発明の実施の形態について説明する。

（A）第 1 実施形態

まず、図 1 ～図 5 を用いて本発明の第 1 実施形態について説明する。

図 1 に示すように本実施形態にかかるセンサチップ（表面プラズモン共鳴センサチップ）1 は、その表面（センサ面）1 a を金属層 3 により被覆され、金属層 3 上の複数箇所に回折格子が形成された領域 6 が部分的に設けられている。本実施形態では、回折格子が形成されている各領域 6 が多点同時測定による分析時の測定スポットとなる。

【 0 0 3 5 】

図 2 は測定スポット 6 を拡大して示した斜視図である。図 2 に示すように測定スポット 6 は、回折格子が形成された複数の平面（以下、回折格子面）5 a ～ 5 i が集約して配置されたものである。各回折格子面 5 a ～ 5 i は、金属層 3 上の測定スポット 6 外の表面を基準平面 S 0 としたとき、この基準平面 S 0 に垂直な特定平面 S 1 に対して垂直で、且つ基準平面 S 0 に対してそれぞれ所定の傾斜角度 $\alpha a \sim \alpha i$ をなして配置されている。また、各回折格子面 5 a ～ 5 i には、同一形状（同一溝深さ、溝ピッチ）の回折格子が特定平面 S 1 に垂直な溝方向に形成されている。

【 0 0 3 6 】

ここでは、中央の回折格子面 5 e は基準平面 S 0 に平行に配置されており、残りの回折格子面 5 a ～ 5 d, 5 f ～ 5 i は、中央から遠ざかるほど基準平面 S 0 に対する傾斜角度が次第に大きくなるように、言い換えれば、特定平面に平行な一方向 A から見たときの基準平面 S 0 に対する傾斜角度が次第に小さくなるように配置されている（すなわち、 $\alpha a > \alpha b > \alpha c > \alpha d > \alpha e (\alpha e = 0) > \alpha f > \alpha g > \alpha h > \alpha i$ ）。また、各回折格子面 5 a ～ 5 i は、隣り合う回折格子面同士が連続するように配置されている。

【 0 0 3 7 】

この構造によれば、光がセンサチップ 1 のセンサ面 1 a に照射されると、照射光はセンサ面 1 a 上の各測定スポット 6 において回折し、この回折現象によりエバネッセント波が生じる。このとき、測定スポット 6 への実質的な入射角度は回折格子面 5 a ～ 5 i 毎に異なり、図 2 において基準平面 S 0 に対する照射光の入射角度を θ としたとき、各回折格子面 5 a ～ 5 i への実際の入射角度は、照射方向側の端部にある回折格子面 5 a から順に、 $\theta - \alpha a$, $\theta - \alpha b$, $\theta - \alpha c$, \dots , $\theta - \alpha i$ となる。このように照射光の入射角度が回折格子面 5 a ～ 5 i 毎に異なることにより、回折現象により生じるエバネッセント波の波数も回折格子面 5 a ～ 5 i 毎に異なったものになり、照射光が金属層 3 に作用することにより金属層 3 の表面に発生する表面プラズモン波との共鳴（SPR）の度合いも回折格子面 5 a ～ 5 i 毎に異なったものになる。

【 0 0 3 8 】

このセンサチップ 1 は、図 4 (a) に示す基体 2 の表面に、まず、図 4 (b) に示すようにレーザ加工等により凹凸形状が形成された凹凸面 4 を複数箇所 に部分的に形成し、次いで、図 4 (c) に示すように基体 2 の表面全面にスパッタリングや蒸着により金属層 3 を積層することで製造することができる。凹凸面 4 上に金属層 3 が積層されることで金属層 3 の表面にも凹凸面が現れ、この金属層 3 の表面に現れた凹凸面が回折格子面として機能し、凹凸面 4 が形成された各領域が測定スポット 6 となる。

【0039】

基体 2 の材質は、表面に凹凸面 4 を形成することができ、金属層 3 を保持できる機械的強度が十分であるならばその材質に限定はない。凹凸面 4 の形成しやすさからは樹脂が好ましく、アクリル樹脂(ポリメタクリル酸メチルなど)、ポリエステル樹脂(ポリカーボネートなど)などが好適な材質として挙げられる。

金属層 3 は、表面プラズモン波を誘起しうるものであればその材質に限定はない。例えば、金、銀、銅、アルミニウムやこれらを含む合金等、或いは銀、銅、アルミニウムの酸化物等を用いることができる。感度や安価な点では銀が好ましいが、安定性の面では金が好ましい。金属層 3 の厚みは、好ましくは 20 ~ 300 nm とし、より好ましくは 30 ~ 160 nm とする。なお、金属層 3 の厚みが小さい場合には、照射光が金属層 3 を透過して基体 2 の表面に達し、照射光が基体 2 表面の凹凸面 4 において回折する場合もある。この場合は凹凸面 4 の凹凸形状も回折格子として機能することになる。

【0040】

基体 2 に形成する凹凸面 4 は、上述のレーザ加工の他、所定の凹凸形状を備えた金型をイオンビームを用いて形成し、この金型への射出成型によって基体 2 とともに成型することも可能である。また、凹凸形状を持たない傾斜角のある平面だけを先に基体 2 の表面に形成し、その後、その上から透過型凹凸フィルムを貼り付けることでも所望の凹凸面 4 を形成できる。その他、微細切削技術を用いて凹凸形状を加工したり、平面に対して PDMS (ポリジメチルシロキサン) をマイクロコンタクトプリンティングすることにより凹凸形状を形成したりすることでも所望の凹凸面 4 を形成することができる。

【0041】

凹凸面4の凹凸形状は、金属層3を積層したときにその表面に所望の回折格子が得られるように金属層3の厚み等を考慮して形成する。凹凸形状としては、矩形波形状、正弦波形状、鋸歯状形状などがあり得るが、好ましくは回折格子の溝深さ(頂から谷底まで)が10～200nm(より好ましくは30～120nm)、ピッチ(周期:凹凸の凸から隣接する凸までの距離)が400～1200nm(照射光の波長と関係する)となるような周期的な凹凸形状とする。

【0042】

一つの測定スポット6に形成する回折格子面の数は、2～100の範囲、より好ましくは5～50の範囲とする。回折格子面の基準平面に対する傾斜角度は、-10度～10度の範囲、好ましくは-5度～5度の範囲、より好ましくは-1度～1度の範囲とする。また、隣接する回折格子面間における傾斜角度の変化量は0.001～1度の範囲、好ましくは0.01～0.5度の範囲とする。

【0043】

また、回折格子面の大きさは、測定スポット6の数にもよるが、形状が矩形の場合には短辺が5 μ m～20mmの範囲、好ましくは20 μ m～5mmの範囲とし、形状が円形の場合には直径が5 μ m～20mmの範囲、好ましくは20 μ m～5mmの範囲とする。そして、測定スポット6の形成密度としては、0.1～1,000,000個/cm²が好ましく、1～100,000個/cm²がより好ましい。これにより、1チップあたり、1～10,000,000個の測定スポット6において多点同時測定が可能になる。

【0044】

次に、本実施形態にかかるセンサチップ1の使用方法について説明する。

センサチップ1を試料の分析に用いる際には、まず、図3に示すように各測定スポット6上に結合物質7を固定化する。この結合物質7は、抗原抗体反応、相補的DNA結合、リセプター／リガンド相互作用、酵素／基質相互作用等の相互作用によって特定の物質と特異的に結合しうる性質を備えた結合物質であり、検出すべき検出種(化学種、生化学種又は生物種等)に応じた結合物質7が選択される。試料中に複数の検出種が含まれる場合には、各検出種に応じた結合物質7

がそれぞれ選択されて、それぞれ別々の測定スポット 6 に固定化される。

【 0 0 4 5 】

そして、このように結合物質 7 が固定化されたセンサチップ 1 を図 5 に示す構成の分析装置 1 0 にセットして分析を行う。この分析装置 1 0 はセンサチップ 1 を固定するためのホルダ 1 1, 光源 1 2, 光検出器 1 3 及び分析部 1 4 から主に構成されている。

ホルダ 1 1 には検出種を含む試料流体が通過する流路 1 1 a が形成されている。センサチップ 1 はそのセンサ面 1 a が流路 1 1 a を流れる試料に接するように配置されて固定される。

【 0 0 4 6 】

光源 1 2 はセンサチップ 1 のセンサ面 1 a に向けて光を照射するようにセンサチップ 1 に対して流路 1 1 a を挟んで配置されている。光源 1 2 の照射方向は、特定平面 S 1 に平行で、且つ、基準平面 S 0 に対して所定の入射角度 θ をなすように設定されている。なお、この入射角度 θ は、各回折格子面 5 a ~ 5 i からの反射光の強度のうち、最小入射角の回折格子面 6 a からの反射光の強度が最小となるように調整しておくのが好ましい。光源 1 2 としては単色光を発するレーザー光源、特に価格、大きさの点で半導体レーザーが好ましく、波長は 3 5 0 ~ 1 3 0 0 n m 程度とするのが好ましい。また、ハロゲン・タングステンランプなどの白色光を干渉フィルターや分光器等で分光して得た単色光を光源として用いることも可能である。

【 0 0 4 7 】

光検出器 1 3 はセンサチップ 1 からの反射光を検出する検出器であり、光源 1 2 と同様にセンサチップ 1 に対して流路 1 1 a を挟んで配置されている。光検出器 1 3 としては、例えば CCD 素子を集積したもの、シリコンフォトダイオードアレイ等が好ましい。なお、図中では省略しているが、P 偏光のみが表面プラズモン波を共鳴させることができるため、光源 1 2 とセンサチップ 1 との間、またはセンサチップ 1 と光検出器 1 3 との間には、光源 1 2 からの照射光、或いはセンサチップ 1 からの反射光を偏光するための偏光子が設置されている。

【 0 0 4 8 】

分析部 1 4 は光検出器 1 3 からの検出情報に基づき分析処理を行う装置である。分析部 1 4 は、本発明にかかる算出手段或いは測定手段、及び分析手段として機能する。以下、分析部 1 4 の各機能とあわせて、本実施形態にかかるセンサチップ 1 を用いた試料の分析手順について、共鳴角度を算出して共鳴角度に基づき試料の分析を行う場合と、反射光の強度の変化量を測定して反射光強度の変化量に基づき試料の分析を行う場合とに分けて具体的に説明する。

【 0 0 4 9 】

共鳴角度に基づき試料の分析を行う場合、まず、センサチップ 1 をホルダ 1 1 にセットしてセンサチップ 1 のセンサ面 1 a を試料に接触させる（ステップ A 1）。これによりセンサ面 1 a の各測定スポット 6 に固定された結合物質 7 に試料流体中の検出種が特異的に結合する。そして、結合物質 7 に結合した検出種の物質に応じて各測定スポット 6 の金属層 3 表面近傍の媒質の屈折率が変化し、各測定スポット 6 における表面プラズモン波の共鳴条件が変化する。

【 0 0 5 0 】

次に、光源 1 2 からセンサ面 1 a に向けて照射光を照射する（ステップ A 2）。このとき、照射光が全ての測定スポット 6 を照らすように照射光の太さを調整する。センサ面 1 a に照射された照射光は各測定スポット 6 に配置された各回折格子面 5 a ～ 5 i において回折光を生じさせる。このうち 0 次の回折光（反射光）を光検出器 1 3 によって検出する（ステップ A 3）。

【 0 0 5 1 】

光検出器 1 3 により検出された反射光の情報は分析部 1 4 に送られる。分析部 1 4 は、光検出器 1 3 からの反射光の情報から結合物質 7 が固定された各測定スポット 6 からの反射光の情報を抽出して、各測定スポット 6 の回折格子面 5 a ～ 5 i 毎に反射光の強度を検出する。そして、各回折格子面 5 a ～ 5 i からの反射光の強度に基づき、測定スポット 6 毎に共鳴角度を算出する。具体的には、測定スポット 6 毎に反射光の強度が最小となる回折格子面を検出し、その回折格子面への実際の入射角度（基準平面 S 0 への入射角度から傾斜角度を差し引いた角度）を共鳴角度と見なすか、或いは、反射光強度が最小の回折格子面の近傍にある複数の回折格子面の実際の入射角度と、これら回折格子面で得られる反射光強度

とに基づき、反射光強度が極小となる共鳴角度を補間計算する。この場合、補間計算の方がより正確に共鳴角度を算出することができる（ステップ A 4 - 1）。

【 0 0 5 2 】

そして、分析部 1 4 は、照射した光の波長と算出した共鳴角度とを検量線（或いは理論的な濃度換算式）に照合して、各測定スポット 6 に対応する検出種の濃度を分析する。検量線は、濃度既知の試料を用いた試験により各検出種の濃度と共鳴波長及び共鳴角度との関係を予め求めたものであり、算出した各測定スポット 6 における共鳴角度をこの検量線に照合することで試料流体中の各検出種の濃度を測定できる（ステップ A 5 - 1）。

【 0 0 5 3 】

このような手法により分析を行うことで、各測定スポット 6 における共鳴角度を同時に且つリアルタイムで算出することができ、多種の検出種についてのリアルタイム分析が可能になる。

なお、媒質の屈折率変化が非常に大きく（例えば酵素反応により生じるものが表面に沈着する性質を持つ色素のような場合や、結合反応の増感法として金コロイドなどの微粒子を使用する場合など）、回折格子面 5 a ~ 5 i の角度だけでは共鳴角度のシフトに対応できないときは、入射光の角度を変更することによって対応することができる。

【 0 0 5 4 】

一方、反射光強度の変化量に基づき試料の分析を行う場合は、上述のステップ A 1 からステップ A 3 までの処理によりセンサ面 1 a からの反射光を検出すると、分析部 1 4 は、得られた反射光の情報から各測定スポット 6 からの反射光の情報を抽出して、各測定 6 スポットの回折格子面 5 a ~ 5 i 毎に反射光の強度を検出する。そして、センサ面 1 a に試料が接触していない状態に対する反射光強度の変化量を回折格子面 5 a ~ 5 i 毎に測定する（ステップ A 4 - 2）。

【 0 0 5 5 】

次に、分析部 1 4 は、反射光強度の変化量が所定の測定レンジ（測定許容範囲）内にある、すなわちレンジオーバーしていない回折格子面を測定スポット 6 毎に選定する。そして、選定したレンジオーバーしていない回折格子面からの反射

光強度の変化量とその回折格子面の傾斜角度とを検量線（濃度既知の試料を用いた試験により回折格子面への入射角度と反射光強度の変化量との関係を予め求めたもの）に照合して、各スポット 6 に対応する検出種の濃度を分析する（ステップ A 5 - 2）。

【 0 0 5 6 】

エバネッセント波の波数は回折格子面への照射光の入射角度に変化することから、反射光強度の変化量も入射角度により変化し、入射角度如何によっては変化量が大きくなりすぎて分析部 1 4 に含まれる測定器の測定レンジを越えてしまう場合がある。この場合、従来は、光学系の再調整により入射角度を変更する必要があった。特に多項目測定を行う場合において、検出種間の濃度差が大きい場合には、測定しようとする検出種毎に入射角度を変更しなければならなかった。しかしながら、本実施形態のセンサチップ 1 には、傾斜角度が異なる複数の回折格子面 5 a ~ 5 i が設けられているので、照射光の入射角度を変更せずとも別の回折格子面を選定することで実質的に入射角を変更したことになる。つまり、実質的に計測レンジを拡大したことに相当する。その結果、広い計測レンジが必要となる濃度域の広い試料についても対応することが可能となる。

【 0 0 5 7 】

以上のように、本実施形態のセンサチップ 1 を用いて試料の分析を行うことにより、多種の検出種についてのリアルタイム分析が可能になるとともに、濃度域の広い試料についても対応することができるという利点がある。

また、このセンサチップ 1 を用いた分析装置 1 0 には、角度スキャンのための駆動機構を必要とせず、光源（偏光子を含む） 1 2 とセンサチップ 1 と光検出器 1 3 だけで光学系が構成できるので、装置の簡素化、小型化及び低コスト化が可能になるという利点もある。

【 0 0 5 8 】

近年、特に臨床検査の分野では治療の現場での検査を可能にする小型・簡便操作を特徴とする P O C が重視されており、表面プラズモン共鳴センサチップも免疫検査などに適用が考えられていたが、サイズとコストの点において従来は P O C への展開は困難であった。しかしながら、この分析装置 1 0 によれば、サイズ

もコストも抑えることができるので P O C に適用可能なだけでなく、在宅検査などの領域にも適用することができる。さらには、この分析装置 1 0 は、H P L C（高速液体クロマトグラフィー）にも好適であり、血液や尿の分析や食品中の栄養分の分析、或いは排水中の化学物質の分析等にも応用することができる。

【 0 0 5 9 】

（ B ） 第 2 実施形態

次に、図 6 を用いて本発明の第 2 実施形態について説明する。

本実施形態にかかるセンサチップ 2 1 は、その基本構成は第 1 実施形態と共通しており、表面を金属層 2 3 により被覆され、金属層 2 3 上の複数箇所に回折格子が形成された領域（測定スポット） 2 6 が部分的に設けられている。

【 0 0 6 0 】

ここでは、測定スポット 2 6 は、回折格子が形成された曲面（以下、回折格子面） 2 5 からなり、この回折格子面 2 5 は、金属層 3 上の測定スポット 2 6 外の表面を基準平面 S 0 としたとき、この基準平面 S 0 に垂直な特定平面 S 1 に対して垂直に配置されている。また、回折格子面 2 5 は、センサ面 2 1 a 側に凸の弧状に形成されており、特定平面 S 1 に垂直な溝方向に回折格子が形成されている。

【 0 0 6 1 】

この構造によれば、測定スポット 2 6 への実質的な入射角度は回折格子面 2 5 上の位置により異なり、図 6 において基準平面 S 0 に対する照射光の入射角度を θ としたとき、回折格子面 2 5 上の各位置への実際の入射角度は、その位置における接平面の基準平面 S 0 に対する傾斜角度を β とすると、 $\theta - \beta$ となる。回折格子面 2 5 に接する接平面の傾斜角度は、図 6 に示すように $\beta 1$ ($\beta 1 > 0$) から $\beta 2$ ($\beta 2 < 0$) まで連続的に変化することから、回折格子面 2 5 への照射光の実質的な入射角度には $\theta - \beta 1$ から $\theta - \beta 2$ までの連続的な分布が生じることになり、その結果、回折格子面 2 5 の各位置から得られる反射光の強度にも連続的な分布が生じることになる。

【 0 0 6 2 】

このような特性により、本実施形態のセンサチップ 2 1 を用いて試料の分析を

行う場合には、第 1 実施形態と同様の利点を得られるだけでなく、回折格子面 2 5 への照射光の実質的な入射角度が連続的に分布することから、近似や補間計算によることなく共鳴角度を直接検出することができ、より正確な分析が可能になるという利点もある。

【 0 0 6 3 】

(C) その他

以上、本発明の実施の形態について説明したが、本発明は上述の実施の形態に限定されるものではなく本発明の趣旨を逸脱しない範囲で種々変形して実施することができる。

例えば、第 1 実施形態では中央の回折格子面 5 e を基準平面 S 0 に平行に配置していたが、図 7 に示す回折格子面 3 6 a ~ 3 6 e のように、端部の回折格子面 3 6 e を基準平面 S 0 に平行に配置して、光の照射方向に向けて回折格子面 3 6 a ~ 3 6 d の傾斜角度を次第に大きくしていくような配置でもよい。ただし、同一の面数の回折格子面を設ける場合には、第 1 実施形態のように中央の回折格子面 5 e を中心にして左右に傾斜角度を大きくしていくような配置の方が中央部の出っ張りを低くすることができるので、試料液の流れを妨げることがない。

【 0 0 6 4 】

また、各回折格子面は必ずしも連続している必要はなく、図 8 に示す回折格子面 4 6 a ~ 4 6 e のように、一端は基準面 S 0 と同レベルに配置して他端を立ち上げるにより基準面 S 0 に対して傾斜角度を持たせるようにしてもよい。

また、一つの測定スポットにより多くの回折格子面を配置する場合には、図 9 に示すように回折格子面 5 6 a ~ 5 6 k を複数列に配置してもよい。これにより、多数の回折格子面 5 6 a ~ 5 6 k をコンパクトに配置することが可能になる。

【 0 0 6 5 】

さらに、各実施形態では、特定平面 S 1 に平行な一方向から見たときの基準平面 S 0 に対する傾斜角度が次第に小さくなるように平面状の回折格子面 5 a ~ 5 i を順に配置したり、光が照射される側に向けて凸の曲面形状を有する回折格子面 2 5 を設けたりしているが、これは各回折格子面 5 a ~ 5 i からの反射光や、回折格子面 2 5 の各位置からの反射光が交錯することを防止するための配置或

いは形状である。しかしながら、各回折格子面 5 a ~ 5 i 或いは回折格子面 2 5 の各位置からの反射光を区別することができるならば、必ずしもこのような配置或いは形状に限定されるものではない。

【 0 0 6 6 】

また、各実施形態では、本発明のセンサチップをセンサ面に測定スポットが複数設けられた多点同時測定用（或いは多項目測定用）のセンサチップとして構成しているが、センサ面全体が一つの測定スポットであるセンサチップにも本発明を適用することは可能である。

さらに、各実施形態では、金属層の表面に回折格子が形成された従来の一般的な構造の回折格子型センサチップに本発明を適用した場合について説明したが、本発明は他の様々な構造の回折格子型センサチップにも適用しうるものである。すなわち、光の照射によりエバネッセント波を生じさせる回折格子が形成された回折格子面と、回折格子面に沿って設けられ光の照射により表面に表面プラズモン波を誘起しうる金属層とを備えたセンサチップであれば、本発明を適用することができる。

【 0 0 6 7 】

【発明の効果】

以上詳述したように、本発明によれば、表面プラズモン共鳴センサチップの回折格子面に光の照射方向に対して角度の分布を持たせることにより、平行光を照射した場合でも回折格子面から得られる反射光の強度に分布が生じるので、センサ面全体について回折格子面から得られる反射光の強度と回折格子面への実質的な入射角度とに基づき共鳴角度をリアルタイムで算出することができるという利点がある。つまり、簡単な光学系の構成により、リアルタイム測定と大面積の同時測定とを同時に実現することができるという利点がある。

【 0 0 6 8 】

また、本発明によれば、表面プラズモン共鳴センサチップの回折格子面に光の照射方向に対して角度の分布を持たせることにより、ある一方向から光を照射した場合でも回折格子面から得られる反射光の強度に分布が生じるので、反射光の強度の変化量に基づき分析を行う場合において実質的に計測レンジを拡大するこ

とができ、広い計測レンジが必要となる濃度域の広い試料についても対応することができるといふ利点がある。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の第 1 実施形態にかかるセンサチップの構成を示す模式的な斜視図である。

【図 2】

図 1 のセンサチップの要部の構成を示す模式的な斜視図である。

【図 3】

図 1 のセンサチップに結合物質を固定化した状態を示す模式的な斜視図である。

【図 4】

図 1 のセンサチップの製造方法の一例を示す模式的な斜視図であり、(a) ～ (c) の順に製造手順を示している。

【図 5】

本発明の第 1 実施形態にかかる分析装置の構成を示す模式的な模式図である。

【図 6】

本発明の第 2 実施形態にかかるセンサチップの要部の構成を示す模式的な斜視図である。

【図 7】

図 1 のセンサチップにかかる回折格子面の配置形態の変形例を示す模式的な斜視図である。

【図 8】

図 1 のセンサチップにかかる回折格子面の配置形態の変形例を示す模式的な斜視図である。

【図 9】

図 1 のセンサチップにかかる回折格子面の配置形態の変形例を示す模式的な斜視図である。

【符号の説明】

1, 2 1 センサチップ (表面プラズモン共鳴センサチップ)

1, 2 2 センサ面

2 基体

3, 2 3 金属層

4 凹凸面

5 a ~ 5 i, 3 6 a ~ 3 6 e, 4 6 a ~ 4 6 e, 5 6 a ~ 5 6 k 回折格子面

(平面)

6, 2 6 測定スポット

7 結合物質

1 0 分析装置

1 1 ホルダ

1 1 a 流路

1 2 光源

1 3 光検出器

1 4 分析部

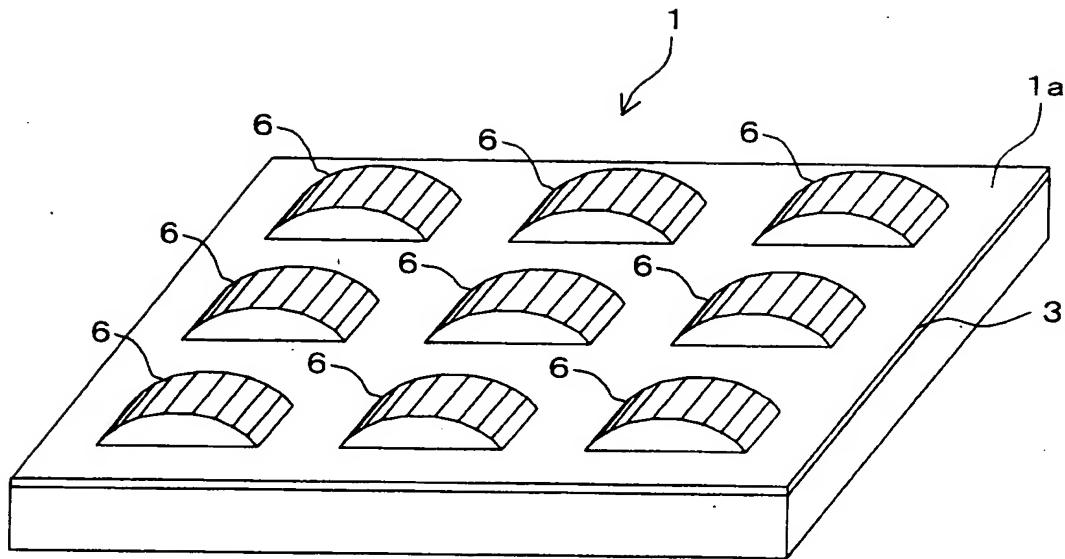
2 5 回折格子面 (曲面)

S 0 基準平面

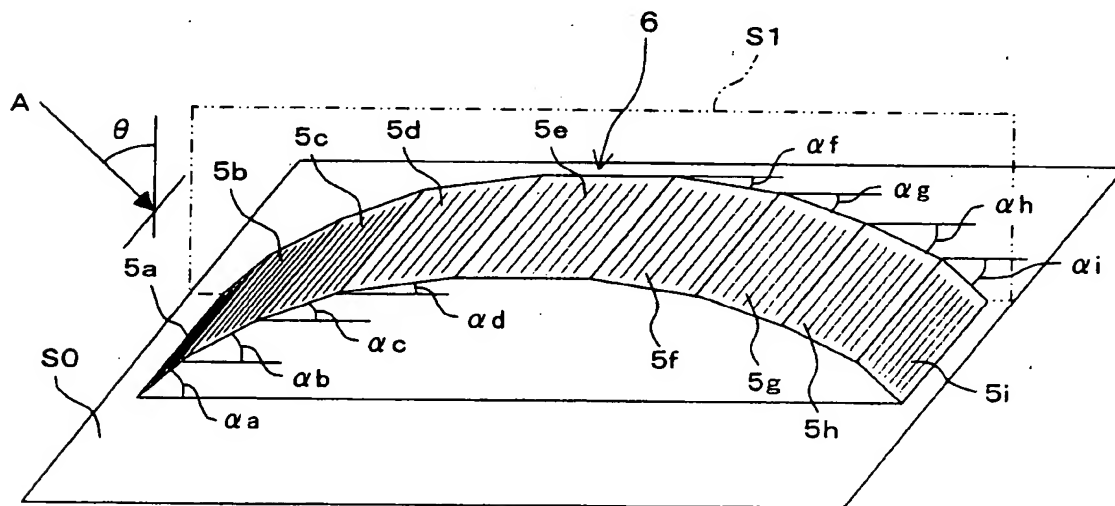
S 1 特定平面

【書類名】 図面

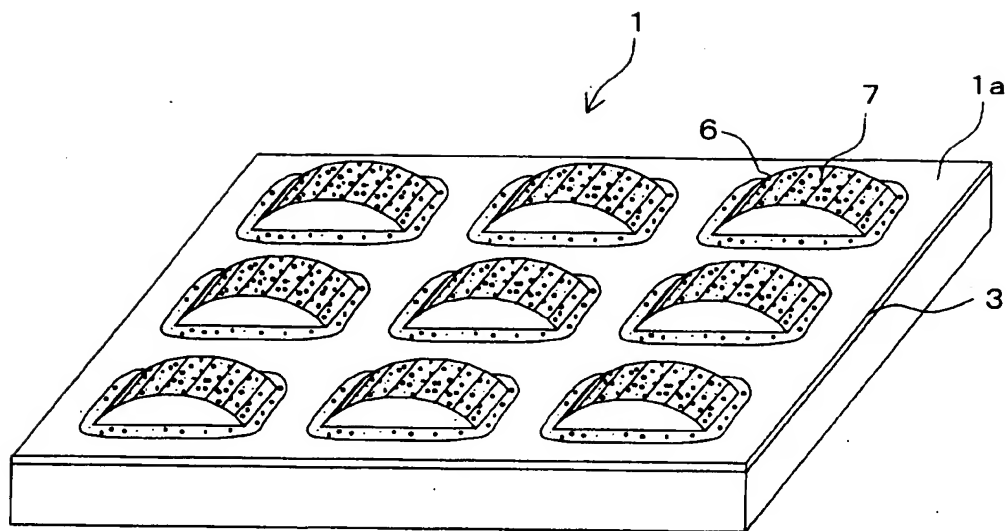
【図 1】



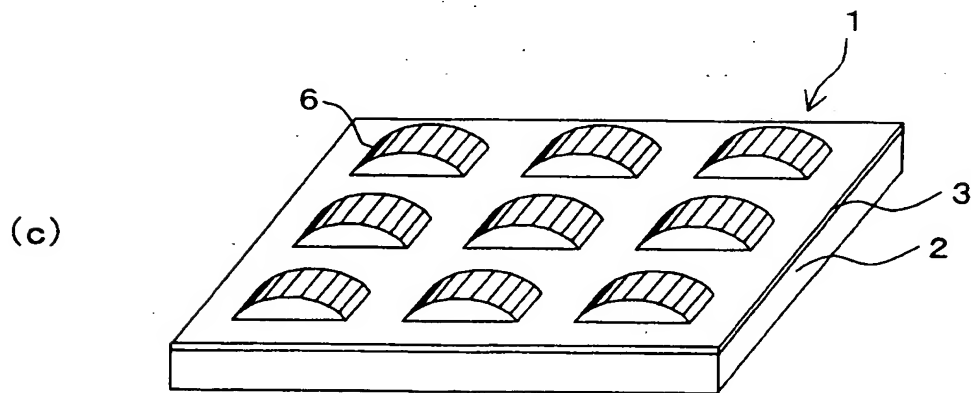
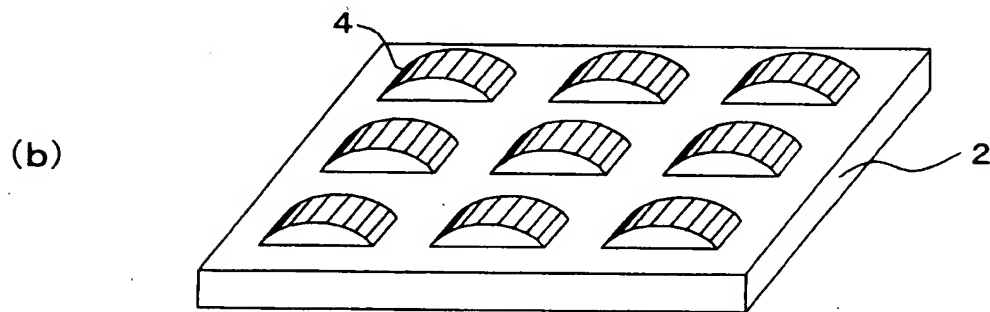
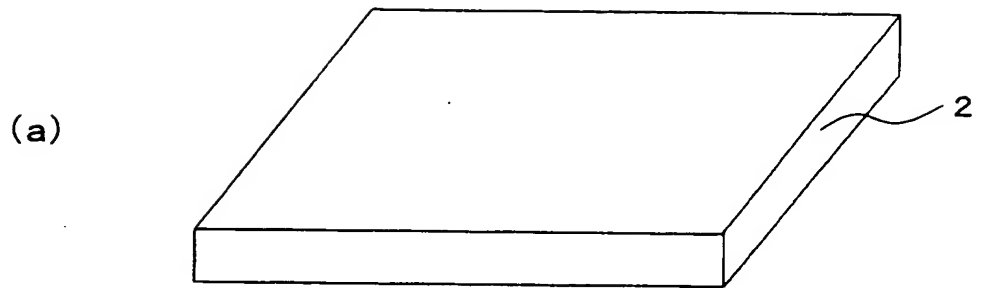
【図 2】



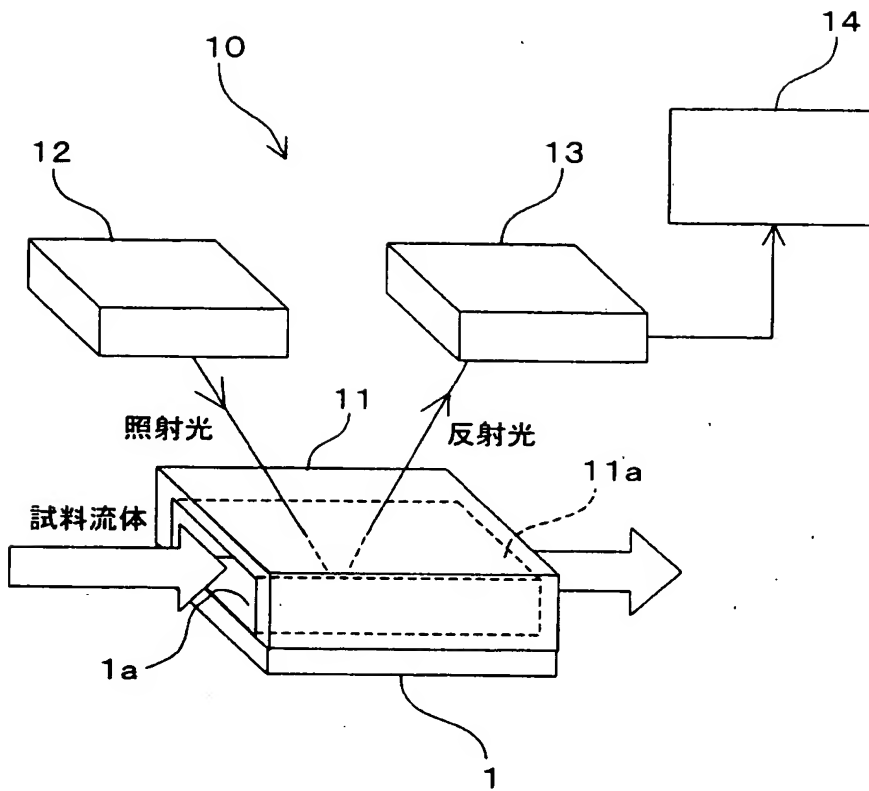
【図 3】



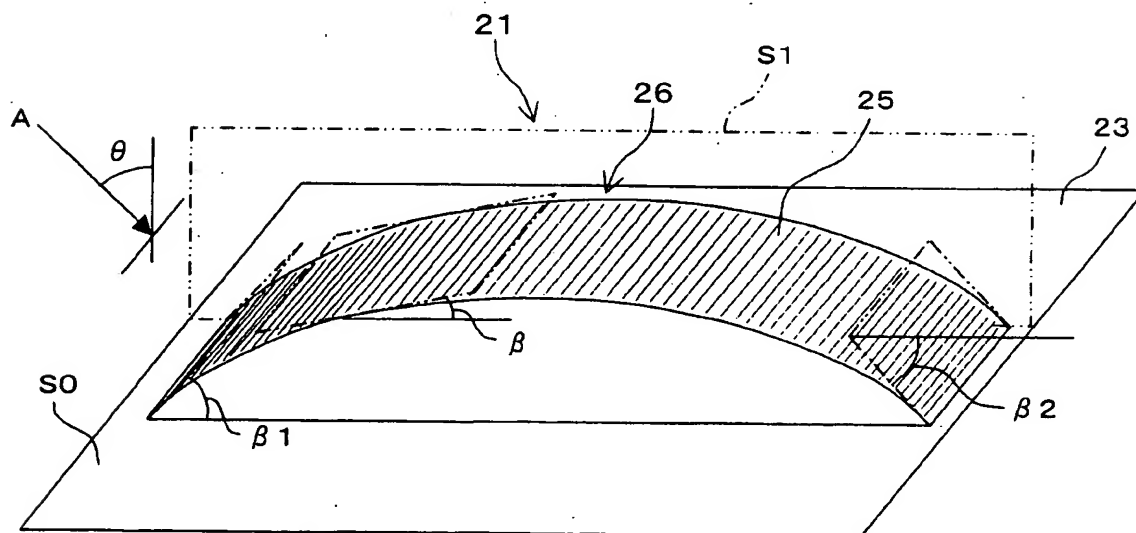
【図 4】



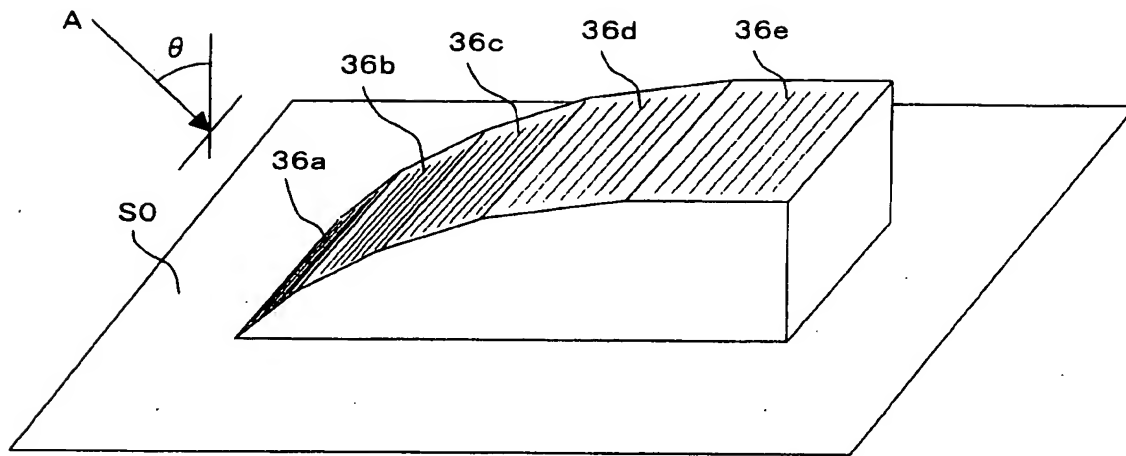
【図 5】



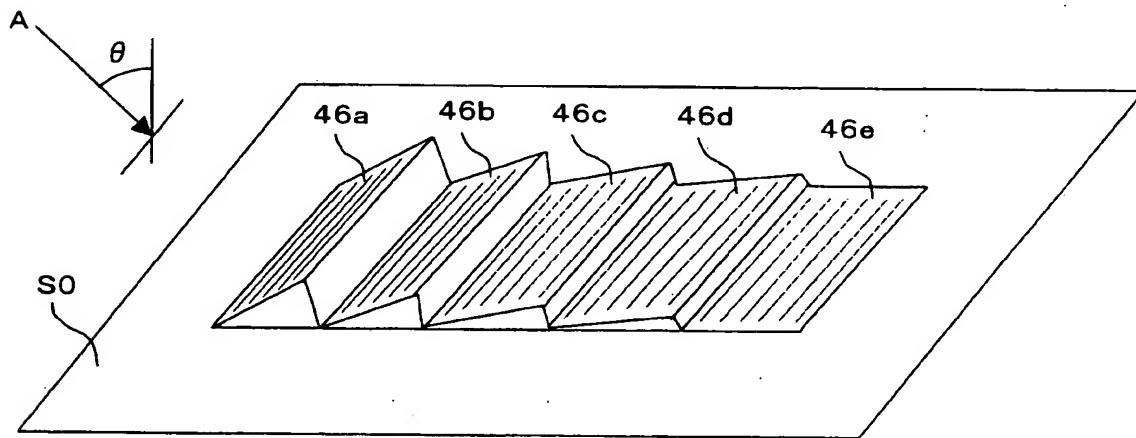
【図 6】



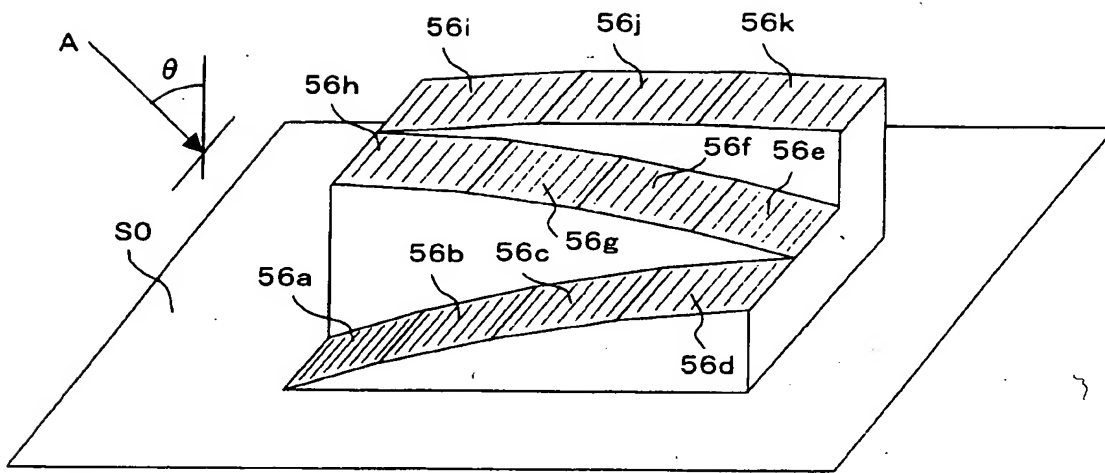
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 回折格子型の表面プラズモン共鳴センサチップを用いた試料の分析において、簡単な光学系の構成によりリアルタイム測定と大面積の同時測定とを同時に実現可能にする。

【解決手段】 表面プラズモン共鳴センサチップ 1 の回折格子面 5 a ~ 5 i を従来のように一定の平面にするのではなく、基準面 S 0 に対してそれぞれ異なる傾斜角度 ($\alpha a > \alpha b > \alpha c > \alpha d > 0 > \alpha f > \alpha g > \alpha h > \alpha i$) に配置することによって、光の照射方向 A に対する実質的な入射角度に分布を持たせる。

【選択図】 図 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005968]

1. 変更年月日	1994年10月20日
[変更理由]	名称変更
住 所	東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
氏 名	三菱化学株式会社